

Varicula Biotec GmbH  
Willem-Kolff-Platz 1  
17166 Teterow

www.varicula.de  
info@varicula.de  
Telefon: 03996 159220  
0171 6049349



## Kurzinformation

### *Biokomplex-RiV (BK-RiV)*

Der Begriff "Reaktionsmuster in Vertebratenzellen" (RiV) umschreibt das Auftreten von 50 - 100 nm großen intrazellulären Strukturen, die als "Biokomplex" (BK) bezeichnet werden. Diese partikulären Strukturen entstehen in Zellen, die in Zellkulturen kultiviert und einem spezifischen Stress ausgesetzt werden<sup>1</sup>. Strukturen ähnlicher Morphologie und Zusammensetzung wurden in verschiedensten Zelllinien von Säugern und Vögeln gefunden und werden zusammenfassend als Biokomplex-RiV (BK-RiV) bezeichnet<sup>1</sup>. Nach Aufschluss der gestressten Zellen lässt sich BK-RiV biochemisch isolieren.

BK-RiV besteht aus mehreren unterschiedlichen Proteinen, die mit Nukleinsäuren assoziiert sind. Durch moderne Analyseverfahren konnte die Proteinzusammensetzung von BK-RiV ermittelt werden. Als Hauptproteine wurden u.a. folgende Eiweiße identifiziert: Annexine, 14-3-3, Galectin-3, S100, Nm23, HSPs, Ezrin, Histone, Nucleolin, Peroxiredoxine (z.B. NK-enhancing-factor) und Calreticulin<sup>2</sup>. Obwohl die Analyse der Nukleinsäuren keine Ähnlichkeit zu bekannten "gefährlichen" (z.B. viralen) Nukleinsäuren ergab, werden die Nukleinsäuren zur Erhöhung der Sicherheit des Therapeutikums während der Herstellung des Wirkstoffes abgereichert.

### *BK-RiV als Therapeutikum*

Erste Untersuchungen zum therapeutischen Potential der RiV-Partikel wurden bereits in den 80er Jahren durchgeführt. Erstaunlicherweise zeigten sich in unterschiedlichen Tiermodellen überzeugende therapeutische Effekte bei Virus- und Krebserkrankungen<sup>3</sup>. Außerdem wurde BK-RiV als potentiell Humanarzneimittel in einer klinischen Studie gegen Papillomatosen unterschiedlicher Lokalisation erfolgreich eingesetzt<sup>4</sup>. Eine Analyse des Wirkmechanismus war damals jedoch nicht möglich.

Innerhalb der engen Grenzen des Arzneimittelgesetzes wurden seit den 90er Jahren Patienten im Rahmen der Therapiefreiheit der Ärzte mit BK-RiV behandelt. Aufgrund geänderter Bestimmungen endete diese Möglichkeit im Jahre 2011. Die Anwendung erstreckte sich neben Tumorerkrankungen und schweren Viruserkrankungen (HIV<sup>5</sup>, Hepatitis C) auch auf Autoimmunerkrankungen (Psoriasis) und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Dabei wird BK-RiV sowohl als eigenständiges Therapieprinzip als auch als Supportivmaßnahme zur

Unterstützung und Ermöglichung der konventionell medikamentösen, chirurgischen und Strahlentherapie eingesetzt. Die Auswertung von Patientendaten und Nachkontrollen, die sich über einen Zeitraum von teilweise bis zu 20 Jahren erstrecken, zeigte, dass BK-RiV-Behandlungen keine lokalen, generalisierten oder späten Nebenwirkungen hervorrufen. Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. In Kooperationen mit der Universität zu Lübeck und der Universität Greifswald wird das therapeutische Potential von BK-RiV auf molekularer Ebene erforscht<sup>6</sup>. So zeigen z.B. aktuelle Arbeiten, die im Institut für Anatomie der Universität zu Lübeck durchgeführt wurden, dass BK-RiV in Tiermodellen Zytokinmuster verändern und sowohl zelluläre als auch humoraler Komponenten des Immunsystems beeinflussen kann<sup>7 8 9</sup>.

### *Varicula Biotec GmbH*

Die Entwicklung und Herstellung von auf BK-RiV basierenden Therapeutika erfolgt in der GMP-zertifizierten Reinraumanlage der Varicula Biotec GmbH in Teterow bei Rostock. Als Ausgangsmaterial dient eine ausgezeichnet dokumentierte und detailliert kontrollierte Säugerzelllinie, aus der nach Stressung BK-RiV mittels aufwendiger Trennverfahren isoliert und aufgereinigt wird. 2016 erteilte die Arzneimittelüberwachungs- und -prüfstelle des Landes Mecklenburg-Vorpommern der Varicula Biotec GmbH die Erlaubnis, BK-RiV als Wirkstoff herzustellen. Damit ist es wieder möglich, dass Ärzte im Rahmen der Therapiefreiheit Behandlungen mit BK-RiV durchführen. Außerdem ist so ein wichtiger Schritt in Richtung Arzneimittelzulassung erreicht worden.

### *Quellen:*

- 1 Ein bisher unbekanntes Reaktionsmuster in Vertebratenzellen (RiV). 1. Mitteilung: Ultrastrukturelle Untersuchungen von Virus-Wirtszell-Beziehungen und Zellkulturen.  
Solisch, P. (1986) *Zentralbl Allg Pathol*, 131, 49-57
- 2 Use of BC-RiV pre- parations, method of production and containing proteins.  
Solisch, P. et al. (1998) *Patent EP 0889 053 A2*
- 3 Ein bisher unbekanntes Reaktionsmuster in Vertebratenzellen (RiV). 3. Mitteilung: Therapieversuche mit Hilfe von RiV-Partikelpräparaten bei Mäusen mit Mammakarzinom.  
Solisch, P. et al. (1987) *Zentralbl Allg Pathol*, 133, 293-298
- 4 Zur Vakzinetherapie der Larynxpapillomatose.  
Brandt, R. H. et al. (1980) *Z Erkr Atmungsorgane*, 155, 254-261
- 5 AIDS therapy with Biocomplex (BC) RiV - first results.  
Solisch, P. et al. (2003) *Poster CLI 09, Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin*
- 6 The bio-complex "reaction pattern in vertebrate cells" reduces cytokine-induced cellular adhesion molecule mRNA expression in human endothelial cells by attenuation of NF-kappaB translocation.  
Rönnau, C. et al. (2009) *BMB reports*, 42, 106-112
- 7 Untersuchungen zur immunmodulatorischen Wirkung hoch konservierter Protein-Nuklein-Komplexe (PNACs).  
Ölke, B. (2009) *Diplomarbeit, Institut für Anatomie, Universität zu Lübeck*
- 8 Charakterisierung der humoralen Immunantwort von C57BL/6-Mäusen nach Infektion mit *Leishmania major*.  
Kunz, N. (2013) *Masterarbeit, Institut für Anatomie, Universität zu Lübeck*
- 9 Die Autoimmunerkrankung Epidermolysis bullosa acquisita: Modulation über das adaptive Immunsystem in der Effektorphase und Beeinflussung der Wundheilung durch Protein-Nukleinsäure-Komplexe.  
Hauenschild, E. M. (2014) *Dissertation, Institut für Anatomie, Universität zu Lübeck*